

UNIVERSITATEA TEHNICĂ „GHEORGHE ASACHI” DIN IAȘI

Facultatea de Inginerie Chimică și Protecția Mediului „Cristofor Simionescu”

Titlul proiectului de cercetare: *Depășirea barierei hematoencefalice cu noi particule funcționalizate pe bază de biopolimeri conținând două medicamente antitumorale co-încapsulate*

Titlu Etapă II/2023: *Studii cinetice de eliberare in vitro a medicamentelor din nanoparticule, testarea ex vivo a sistemelor nanoparticulate, evaluarea caracteristicilor de biomaterial a nanoparticulelor (citotoxicitate, hemocompatibilitate, activitate microbiologică) și evaluarea medicamentului încapsulat în nanoparticule la temperatură, pH și lumină*

Cod proiect: PN-III-P1-1.1-PD-2021-0553

Contract finanțare: 61/2022

Director proiect: Dr. Ing. Camelia Elena Tincu

Raport de activitate științifică, Etapa II (2023)

Rezumat executiv al activităților realizate în perioada de implementare (sumar al progresului)

În cadrul etapei II (2023) a proiectului au fost prevăzute un număr de 11 activități de cercetare științifică. Toate activitățile au fost îndeplinite, astfel încât obiectivele propuse pentru anul 2023 ca și indicatorii de proiect au fost realizați într-un procent de 100%. Caracterizarea celor două tipuri de nanoparticule (NP) de albumină serică umană (HSA) obținute prin nanoprecipitare și autoasamblare a fost realizată prin difractometrie laser, spectroscopie FT-IR, grad de conversie, microscopie electronică de baleiaj, eficiență de imobilizare și grad de umflare. Rezultatele au arătat că majoritatea NP au dimensiuni de până în 200 nm, sunt sferice, reticularea grupelor NH₂ din HSA cu grupele CHO din polizaharidele oxidate a avut loc iar medicamentele sunt încapsulate în NP (**Act. 2.1**). Studiul cinetic de eliberare a medicamentelor co-încapsulate în NP a fost efectuat la pH=7.4 și pH=4 și cantitatea de medicament eliberată a fost determinată spectrofotometric și s-a demonstrat că eliberarea medicamentului are loc controlat și susținut. Eficiența de eliberare a fost mai mare la pH=7.4 pentru curcumină și la pH=4 pentru temozolomidă (TMZ) și crește atunci când gradul de reticulare scade (**Act. 2.2**). Apoptoza celulară indusă de medicamentele co-încapsulate în NP a fost determinată prin citometrie în flux pentru cele două tipuri NP cu medicamente încapsulate. NP au fost testate pe linia tumorală de gliom C6 și pe linia de celule normale V79-4 și s-a observat că NP obținute prin nanoprecipitare induc un puternic mecanism apoptotic celulelor C6 în timp ce pentru cele obținute prin autoasamblare s-a observat un potențial efect sinergic (**Act 2.3**). Permeabilitatea NP prin BHE a fost evaluată utilizând testul de permeabilitate cu membrană artificială (PAMPA) iar rezultatele au arătat că medicamentele din NP funcționalizate au capacitatea de a depăși BHE (**Act 2.4**). Curcumina își păstrează activitatea antioxidantă (determinată utilizând testul cu DPPH) după imobilizare în NP iar matricea polimeră protejează polifenolul de radiațiile UV (**Act 2.5**). Citotoxicitatea a fost determinată utilizând testul cu MTT pe linia tumorală de gliom C6 și pe linia de celule normale V79-4. După tratarea celulelor cu NP s-a observat un răspuns citotoxic mai pronunțat pe linia celulară tumorală C6 comparativ cu linia celulară V79-4 (**Act. 2.6**). Evaluarea activității microbiologice s-a realizat pe culturi bacteriene de *Staphylococcus aureus* ATCC 25293 și *Escherichia coli* ATCC 25922. Rezultatele au arătat că medicamentele încapsulate în nanoparticule (50 μg/ml) nu au activitate antibacteriană (**Act 2.7**). Testul de hemoliza a fost efectuat pentru NP de HSA funcționalizate fără medicamente încapsulate iar rezultatele au arătat că NP au o bună hemocompatibilitate (**Act 2.8**). Analiza termogravimetrică a fost efectuată cu un analizor TA Instrument Q600. Rezultatele arată că stabilitatea NP scade odată cu creșterea temperaturii iar NP preparate prin nanoprecipitare sunt stabile (**Act 2.9**). Stabilitatea curcuminei libere și a celei încapsulate la degradare în soluții de pH diferit (3, 6.8, 7.4 și 9) (**Act. 2.10**) și la lumină și aer pe o perioadă de 30 de zile (**Act 2.11**) a fost determinată spectrofotometric. Rezultatele au arătat că matricea polimeră protejează curcumina de factorii degradativi iar t_{1/2} la degradare este mai mare de 15 h indiferent de valoarea pH-ului iar procentul de degradare la lumină al curcuminei încapsulate a fost mai mic comparativ cu al curcuminei libere.

Director de proiect,

Dr. Ing. Camelia Elena Tincu

